

Thalassaemiás betegen észlelt anaemia perniciosa – a diagnózis nehézségei

Kurdi Barnabás dr.¹ ■ Mezei Zoltán András dr.³
Kellner Ádám dr.² ■ Egyed Miklós dr.²

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, ¹Általános Belgyógyászati Osztály, ²Hematológiai Osztály, Kaposvár
³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

A thalassaemia minoros betegünk progresszív, hypochrom, microcytás, hiporegeneratív anaemiája, leukopeniája miatt történt kivizsgálása során elvégzett csontvelő-aspiráció megaloblastos vérvérvetést igazolt. Az alacsony szérumb₁₂-vitamin-szint ezt támogatta, és a B₁₂-vitamin-pótlást követően reticulocytaerítést és a vérszegénység jelentős javulását észleltük. A helyes diagnózis felállítását nehezítette, hogy a B₁₂-vitamin-hiányra jellegzetes macrocytás, hyperchrom vörösvérsejt-morfológia helyett a thalassaemia minor miatt veszélyes vérszegénységben is hypochrom, microcytás eltérést észleltünk.

Orv Hetil. 2018; 159(33): 1368–1371.

Kulcsszavak: thalassaemia minor, anaemia, B₁₂-vitamin-hiány

Pernicious anemia in a thalassemic patient – difficulties of the diagnosis

The bone marrow aspiration, which was done in a leukopenic, hypochromic, microcytic, progressive anemic, thalassemic patient, revealed megaloblastic morphology. The low level of vitamin B₁₂ and the reticulocytosis following the B₁₂ supportation strengthened the diagnosis of pernicious anemia. The set of the right diagnosis has been delayed by the fact that even in severe anemia one could not obtain the typical signs of B₁₂ deficiency, having a hypochromic, microcytic erythrocyte morphology, due to the thalassemia minor disorder.

Keywords: thalassemia minor, anemia, vitamin B₁₂ deficiency

Kurdi B, Mezei ZA, Kellner Á, Egyed M. [Pernicious anemia in a thalassemic patient – difficulties of the diagnosis]. Orv Hetil. 2018; 159(33): 1368–1371.

(Beérkezett: 2018. február 19.; elfogadva: 2018. május 9.)

Rövidítések

CRP = C-reaktív protein; Hb = hemoglobin; HbA2 = hemoglobin-A2-szint; LDH = laktátdehidrogenáz; MCH = átlagos vörösvérsejt-hemoglobintartalom; MCV = átlagos vörösvérsejt-térfogat; RETI-C = reticulocytaszám; RET-HE = reticulocytá-hemoglobintartalom; RNS = ribonukleinsav; vvs = vörösvérsejt

A thalassaemia a hemoglobinszintézis zavarával járó, öröklött betegségcsoport. Elnevezése a görög „thalassa”, azaz „a tenger” szóból származik, utalva a Földközi-tenger térségében kiterjedt előfordulására [1]. A vörös-

vérsejtek (vvs-ek) oxigénszállító molekulája a hemoglobin, amelyet négy fehérjelánc épít fel, kötődve a vastartalmú „hem” csoporthoz. Az eltérő szerkezetű globulinláncok különböző hemoglobintípusokat alkotnak. Felnőttek vvs-jeiben nagyrészt (96%) „HbA” található, amely 2 alfa- és 2 béta-globin-láncot tartalmaz. Ezenfelül 1–3%-ban van jelen a 2 alfa- és 2 delta-globin-lánc által alkotott „HbA2”, valamint 1%-ban a magzati korban domináns „HbF”, amelyet 2 alfa- és 2 gamma-globin-lánc alkot [2].

A thalassaemia kórképeiben csökkent alfa- vagy béta-globin-lánc-szintézis igazolható. A klinikai kép súlyossága a mutáció függvényében jelentősen különbözhet.

A legenyhébb forma, a minor thalassaemia gyakori (a leginkább érintett afrikai, délkelet-ázsiai, illetve mediterrán populációkban 5–30% a gyakorisága [3]), panaszokat általában nem okozó eltérés. Hypochrom, microcytás vvs-morfológia jellemzi, magas sejtszámmal. Vérszegénység általában nincs vagy enyhe, a diagnózist az emelkedett HBA2-szint erősíti meg [4].

A megaloblastos anaemiák hátterében a DNS-szintézis zavara áll. A timinbázisképzéshez szükséges enzimreakciók – redukált folsav és B₁₂-vitamin hiányában – elégtelenné válnak. A DNS-duplikáció zavara miatt az érett vvs-ek képzése lelassul, mivel azonban az RNS- és a fehérjeképzés megtartott, a megaloblastokban nagy mennyiségű hemoglobin képződik, ezért hyperchromok. A reticulocytaszám alacsony. A megaloblastok intramedullaris és a macrocytás vvs intravasalis hemolízise miatt enyhe indirekt hyperbilirubinaemia és általában magas LDH-szint észlelhető. A B₁₂-vitamin-hiány hátterében többnyire táplálkozási okok állnak [5]. Az autoimmun atrophias gastritis talaján kialakult vitaminhiány okozta anaemia perniciosa gyakorisága a 60 év feletti korosztályban 1,9% [6].

Esetismertetés

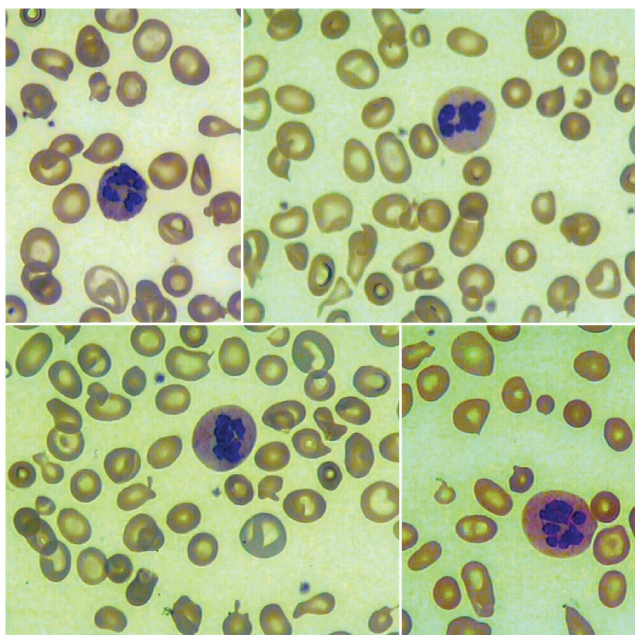
A hatvannégy éves nőbeteget háziorvosa hypochrom, microcytás anaemia miatt utalta be hematológiai ambulanciánkra. Leányának és unokájának ismert volt thalassaemia minora. Fizikális vizsgálata során érdemleges eltérést nem találtunk. Véréképe enyhe, microcytás, hypochrom (MCV: 66 fl; MCH: 21 pg; Hb: 107 g/l) anaemiát mutatott, kvalitatív vérképében vvs-hypochro-

mia, microcytosis, nagyszámú céltáblasejt támasztotta alá a thalassaemia diagnózisát. Kezelést nem igényelt. Két évvel később gyengeség, hypoxiás panaszokat okozó, súlyos anaemia (vvs: 2,2 T/l; Hb: 56 g/l; MCV: 78,2 fl; MCH: 26 pg) miatt került kórházba, ahol vvs-transzfúziót kapott. Okkult tápcsatornai vérzés irányában történt vizsgálatait – széketvér-meghatározás, felső pánendoszkópia és kolonoszkópia – vérzésforrást nem igazoltak. Laboratóriumi vizsgálataink (szérumvas: 23,3 μmol/l; transzferrin: 2,1 g/l; transzferrinszaturáció: 45%; ferritin: 291 μg/l; CRP: <1 mg/l) a vashiányt kizárták. A súlyos, transzfúziót igénylő hiporegeneratív anaemia, leukopenia, a kvalitatív vérképben észlelt hipersegmentált neutrophil granulocyták (1. ábra) miatt csontvelővizsgálatot végeztünk. A sternumaspirátum megaloblastos vérképzést igazolt (2. ábra). A szérum-B₁₂-vitamin-szint alacsony (36,9 pmol/l) volt. Ezt követően öt napon át napi 1000 μg cianokobalamin adását követően reticulocytakrizist (198,80 G/l) észleltünk. A kezelést követő harmadik hónapra a beteg hemoglobinszintje 107 g/l-re emelkedett (1. táblázat). A magas intrinszikfaktor-ellenes (28 U/ml) és gyomor parietalis sejt ellenes (29,8 U/ml) autoantitesttiterek alapján a B₁₂-vitamin-hiány hátterében anaemia perniciosa igazolódott. A thalassaemia minor igazolása céljából végzett kromatográfiás vizsgálat során emelkedett HBA2-szint (6%), a hemoglobin béta-láncát kódoló gén molekuláris vizsgálata során két nukleotidot érintő delécio igazolódott (3. ábra), mely heterozigóta formában van jelen – a normálgénkópia megléte mellett –, enyhe, thalassaemia minornak megfelelő fenotípust okozva.

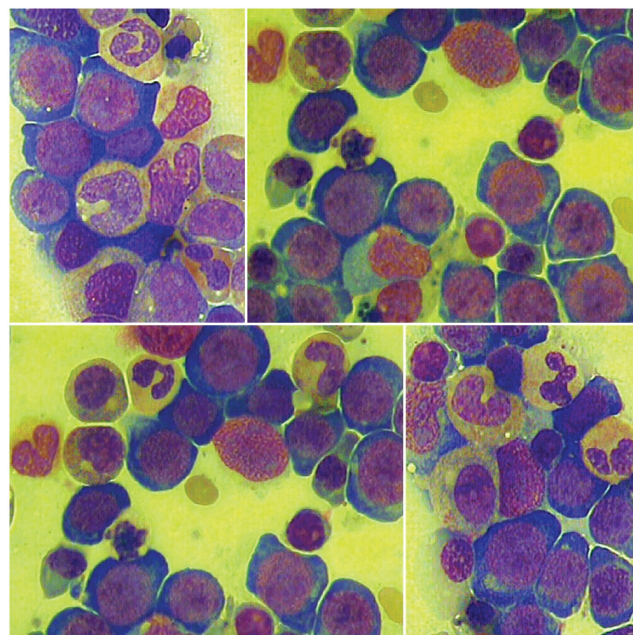
1. táblázat | Betegünk hematológiai értékei első vizsgálatunktól az adekvát terápiáig (a B₁₂-vitamin-pótlást 2016. 11. 02-án kezdtük)

	2014. 12. 05.	2016. 10. 06.	2016. 11. 02.	2016. 11. 09.	2017. 02. 09.	2017. 11. 30.
Fehérvérsejt (G/l)	4,8	2,52	3,74	3,23	5,99	5,95
Vörösvérsejt (T/l)	5,17	2,2	2,24	2,34	5,86	5,76
Hemoglobin (g/l)	107	56	57	60	107	107
MCV (fl)	66	78,6	79,5	82,9	60,2	60,6
MCH (pg)	21	26	25	26	18	19
Thrombocyta (G/l)	345	126	224	198	328	350
Reticulocyta (G/l)	69,8		35,2	198,8		84
RET-HE (pg)	22,1		26,1	19,9		20
Szérumvas (μmol/l)		33,8				
Transzferrin (g/l)		1,7				
Trf. szat. (45%)		80,1				
Ferritin (μg/l)		542				
CRP (mg/l)		4,7				
Bilirubin (μmol/l)	13	18	23			
LDH (U/l)	271	1173	995			315

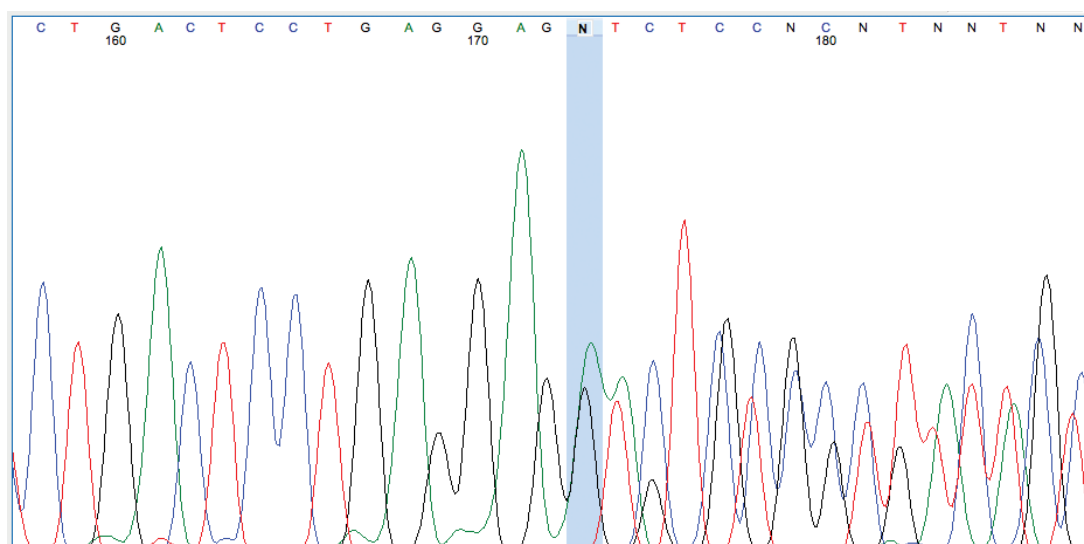
CRP = C-reaktív protein; LDH = laktátdehidrogenáz: 520 U/l-ig normális; MCV = átlagos vörösvérsejt-térfogat; MCH = átlagos vörösvérsejt-hemoglobintartalom; RET-HE = reticulocyta-hemoglobintartalom; Trf. szat. = transzferrinszaturáció



1. ábra | A kvalitatív vérképben észlelhető anisopoikilocytosis, céltáblasejtek, hiperszegmentált neutrophil sejtek



2. ábra | Csontvelői kenet megaloblastokkal, gigantikus metamyelocytákkal



3. ábra | A Sanger-szekvenálás eredménye a kodon 8 két AA nukleotidját érintő delécióval, az ábrán a 173-as nukleotidtól, kézzel kiemelve

Megbeszélés

A thalassaemia minor enyhe, hypochrom, microcytás anaemiával járó, kezelést nem igénylő elváltozás. Betegünk kivizsgálása során a családi érintettség és a vérképeltérések alapján valószínűsítettük a thalassaemia minor diagnózisát. Két évvel később progresszív, transzfúziót igénylő vérszegénység, leukopenia, a kvalitatív vérképben látható hiperszegmentált neutrophil granulocyták miatt történt kivizsgálása során csontvelővizsgálata megaloblastos vérképzést igazolt, mely mögött laboratóriumi vizsgálatok alapján B₁₂-vitamin-hiány állt [7].

A betegünk által hordozott genetikai eltérés miatt az anaemia pernicioosa jellemző vérképeteltérései nem alakulhattak ki. Esetünkkel a két vérképző eltérés társulása során fellépő diagnosztikus nehézségre kívántuk felhívni a figyelmet.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. B.: A kézirat szövegezése. M. Z. A.: A genetikai vizsgálat elvégzése. K. Á.: Adat-

gyűjtés. E. M.: Hipotézisek kidolgozása, a diagnózis felállítása, a kézirat megszövegezése.

Érdekeltségek: A szerzőknek a közleménnyel kapcsolatban nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Whipple GH, Bradford WL. Mediterranean disease: thalassemia (erythroblastic anemia of Cooley). J Pediatr. 1936; 9: 279–311.
- [2] Lehoczky D, Rák K. Chlinical hematology. [Klinikai hematológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006. [Hungarian]
- [3] Muncie HL, Campbell JS. Alpha and beta thalassaemia. Am Fam Physician 2009; 80: 339–344.

- [4] Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PA. Essential haematology. Fifth edn. Blackwell, Malden, MA/Oxford, 2006.
- [5] Kasenga FH. (ed.) Epidemiology of communicable and non-communicable diseases – attributes of lifestyle and nature on human kind. IntechOpen, London, 2016; 106.
- [6] Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. J Blood Med. 2012; 3: 97–103.
- [7] Das Gupta, A. Abrogation of macrocytosis in pernicious anemia by β -thalassemia does not mask the diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. Am J Hematol. 2002; 71: 61–62.

(Egyed Miklós dr.,
Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–34., 7400
e-mail: dregyedmiklos@yahoo.com)

Az Orvosi Hetilap 2018, 159, 1132. oldalán (27. szám) megjelent OH-Kvízre két helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: *Dr. Bíró László* (Budapest) és *Dr. Somogyi Erzsébet* (Miskolc).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.